

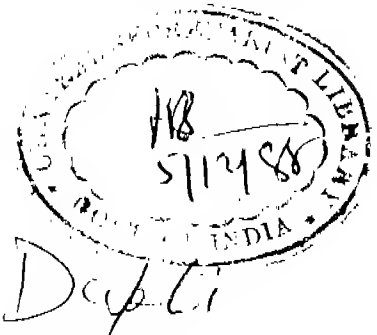


भारत का राजपत्र The Gazette of India

असाधारण
EXTRAORDINARY

भाग II—खण्ड 3—उप-खण्ड (i)
PART II—Section 3—Sub-section (i)

प्राधिकार से प्रकाशन
PUBLISHED BY AUTHORITY



सं. 505]

नई दिल्ली, बुधवार, सितम्बर 21, 1933/भाद्र 30, 1910

No. 505]

NEW DELHI, WEDNESDAY, SEPTEMBER 21, 1933/BHADRA 30, 1910

इस भाग में भिन्न पृष्ठ संख्या दी जाती है जिससे कि यह अलग संकलन की रूप में
रखा जा सके

Separate Paging is given to this Part in order that it may be filed as a
separate compilation

स्वास्थ्य और परिवार कल्याण मंत्रालय

(स्वास्थ्य विभाग)

नई दिल्ली, 21 सितम्बर, 1933

अधिसूचना

सा. का. नि. 944(अ) :— औषधि और प्रसाधन सामग्री नियम 1945 का और संशोधन करने के लिए कतिपय नियमों का एक प्रारूप, औषधि और प्रसाधन सामग्री अधिनियम, 1940 (1940 का 23) की धारा 12 और धारा 33 की प्रस्तावनाओं के अन्तर्गत भारत सरकार के स्वास्थ्य और परिवार कल्याण मंत्रालय की अधिसूचना सं. सा. का. नि. 602 (अ) तारीख 26 जन, 1937 के अन्तर्गत, भारत के राजपत्र, अध्यापन, भाग 2, खंड 3, उपखंड (i) तारीख 26 जून, 1937 में प्रकाशित किया गया था जिसमें उन व्यक्तियों से जिनके अपने प्रभावित होने की संभावना थी, उस तारीख से जिसकी उस राजपत्र की प्रतियां जिनमें यह अधिसूचना शामिल है, तीन दिन की अवधि के अन्तर्गत से पहले आलेख और सुझाव मांगे गये थे।

और उक्त राजपत्र 12 अगस्त, 1937 को जनता को उपलब्ध करा दिया गया था :

और केन्द्रीय सरकार ने उक्त आलेख नियमों के संबंध में जनता से प्राप्त आलोचनों और सुझावों पर विचार कर लिया है :

अतः, अब, केन्द्रीय सरकार औषधि और प्रसाधन सामग्री अधिनियम, 1940 (1940 का 23) की धारा 12 और 33 द्वारा प्रस्तुत शक्तियों का प्रयोग करते हुए, औषधि तकनीकी सलाहकार बोर्ड से परामर्श करने के पश्चात्, औषधि और प्रसाधन सामग्री नियम, 1945 का और संशोधन करने के लिए निम्नलिखित नियम बनाती है, अर्थात् :—

1. (1) इन नियमों का संश्लिष्ट नाम औषधि और प्रसाधन सामग्री (आठवां संशोधन) नियम, 1933 है।

(2) ये राजपत्र में प्रकाशन की तारीख को प्रवृत्त होंगे।

2. औषधि और प्रसाधन सामग्री नियम, 1945 (जिनमें इनके पश्चात् उक्त नियम रखा गया है) में से नियम 30क, 69अ और 75ख का लोप किया जाएगा।

3. उक्त नियम के भाग X के पश्चात्, निम्नलिखित नया भाग X-क अस्तित्व में आया होगा, अर्थात् :—

“भाग Xक—वास्तविक परीक्षण या विपणन के लिए नई औषधि का प्रमाण या अधिनियम

122क. नई औषधि आयात करने की प्रणाली के लिए आवेदन :

(1) नियम 21 के खंड (ख) में परिभाषित अनुज्ञापन प्राधिकारी को निम्नलिखित अनुज्ञा के अधीन और के अनुसार के सिवाय कोई नई औषधि आयात नहीं की जाएगी :

(2) नई औषधि का आयातकर्ता उप नियम (1) के अधीन अनुज्ञा के लिए आवेदन करते समय अनुसूची-म के परिशिष्ट-1 में दिए गए आंकड़ें प्रस्तुत करेगा जिसमें उस अनुसूची-ख में विनिर्दिष्ट मार्गदर्शन के अनुसार की गई स्थानीय लाक्षणिक परीक्षा के परिणामस्वरूप सम्मिलित होंगे और उस अनुसूची के परिशिष्ट II में दिए गए रूपण में ऐसी लाक्षणिक परीक्षा की रिपोर्ट प्रस्तुत करेगा :

परन्तु स्थानीय लाक्षणिक परीक्षा के परिणाम प्रस्तुत करने की आवश्यकता नहीं होगी यदि औषधि ऐसी प्रकृति की है कि अनुज्ञापन प्राधिकारी अन्य देशों से उपलब्ध आंकड़ों के आधार पर लोकहित में बिना देश में लाक्षणिक परीक्षा के ऐसी अनुज्ञा देने का विनिश्चय कर सकता है।

परन्तु यह और कि जन्तु विषालुता, जनन अध्ययन, अपरूपजनता अध्ययन, प्रसवकालीन अध्ययन, उत्प्रेरकता और केंद्रजनन-शीलता को अन्य देशों में अनेक वर्षों के लिए अनुमोदित और विपणित नई औषधियों की वशा में उपांतरित या शिथिल किया जा सकेगा, यदि उसका समाधान हो जाता है कि इन नियमों के अन्य उपबन्धों के अधीन रहते हुए, औषधि की सुरक्षा के संबंध में पर्याप्त प्रकाशित साक्ष्य हैं।

122ग. अनुसूची-ग और ग(1) के अधीन वर्गीकरण करने योग्य औषधियों में भिन्न नई औषधि का विनिर्माण करने के अनुमोदन के लिए आवेदन :- (1) अनुसूची ग और ग(1) के अधीन वर्गीकरण करने योग्य औषधि से भिन्न किसी नई औषधि का विनिर्माण तब तक नहीं किया जाएगा जब तक कि इसका अनुमोदन नियम 21 में परिभाषित अनुज्ञापन प्राधिकारी द्वारा नहीं कर दिया जाता है।

(2) उपनियम (1) के अधीन नई औषधि का विनिर्माण उपनियम में वर्णित अनुज्ञापन प्राधिकारी के अनुमोदन के लिए आवेदन करने समय, अनुसूची-म के परिशिष्ट I में दिए गए आंकड़ें प्रस्तुत करेगा जिसमें अनुसूची में से विनिर्दिष्ट मार्गदर्शन के अनुसार देश में की गई लाक्षणिक परीक्षा के परिणाम सम्मिलित होंगे और उक्त अनुसूची के परिशिष्ट-II में दिए गए संबंध में ऐसी लाक्षणिक परीक्षा की रिपोर्ट प्रस्तुत करेगा ;

(3) उपनियम (1) के अधीन नयी औषधि के विनिर्माण या योग निर्माण के अनुमोदन के लिए राज्य अनुज्ञापन प्राधिकारी के पास आवेदन करने समय आवेदक अपने आवेदन के साथ यह साक्ष्य प्रस्तुत करेगा कि जिस औषधि के विनिर्माण के लिए आवेदन किया गया है, वह नियम 21 में वर्णित अनुज्ञापन प्राधिकारी द्वारा पूर्वतः अनुमोदित की जा चुकी है ;

परन्तु स्थानीय लाक्षणिक परीक्षा के परिणाम प्रस्तुत करने का आवश्यकता नहीं होगी यदि औषधि ऐसी प्रकृति की है कि अनुज्ञापन प्राधिकारी अन्य देशों से उपलब्ध आंकड़ों के आधार पर लोकहित में बिना देश में लाक्षणिक परीक्षा के ऐसी अनुज्ञा देने का विनिश्चय कर सकता है।

परन्तु यह और कि जन्तु विषालुता, जनन अध्ययन, अपरूपजनता अध्ययन, प्रसवकालीन अध्ययन, उत्प्रेरकता और केंद्रजनन शीलता को अन्य देशों में अनेक वर्षों के लिए अनुमोदित और विपणित नई औषधियों की वशा में उपांतरित या शिथिल किया जा सकेगा, यदि उसका समाधान हो जाता है कि, इन नियमों के अन्य उपबन्धों के अधीन रहते हुए, औषधि की सुरक्षा के संबंध में पर्याप्त प्रकाशित साक्ष्य हैं।

122घ. अनुसूची ग और ग(1) के अधीन वर्गीकरण योग्य नई औषधि के विनिर्माण के अनुमोदन के लिए आवेदन : (1) अनुसूची-ग और ग(1) के अधीन वर्गीकरण योग्य किसी नई औषधि का विनिर्माण तब तक नहीं किया जाएगा जब तक कि उसका अनुमोदन नियम 210 में वर्णित अनुज्ञापन प्राधिकारी द्वारा पहले ही नहीं कर दिया जाता है ;

(2) उपनियम (1) के अधीन नई औषधि का विनिर्माण उपनियम (1) में वर्णित अनुज्ञापन प्राधिकारी के अनुमोदन के लिए आवेदन करते समय अनुसूची-म के परिशिष्ट-1 में दिए गए आंकड़ें प्रस्तुत करेगा जिसमें अनुसूची (म) के परिशिष्ट II में दिए गए रूपण के अनुसार देश में की गई लाक्षणिक परीक्षा के परिणाम सम्मिलित होंगे।

(3) उपनियम (1) के अधीन नई औषधि के विनिर्माण या योग निर्माण के अनुमोदन के लिए राज्य अनुज्ञापन प्राधिकारी के पास आवेदन करने समय आवेदक अपने आवेदन के साथ यह साक्ष्य प्रस्तुत करेगा कि जिस औषधि के विनिर्माण के लिए आवेदन किया गया है, वह नियम 21 में वर्णित अनुज्ञापन प्राधिकारी द्वारा पूर्वतः अनुमोदित की जा चुकी है ;

परन्तु स्थानीय लाक्षणिक परीक्षा के परिणाम प्रस्तुत करने की आवश्यकता नहीं होगी यदि औषधि ऐसी प्रकृति की है कि अनुज्ञापन प्राधिकारी अन्य देशों से उपलब्ध आंकड़ों के आधार पर लोकहित में बिना देश में लाक्षणिक परीक्षा के ऐसी अनुज्ञा देने का विनिश्चय कर सकता है।

परन्तु यह और कि जन्तु विषालुता, जनन अध्ययन, अपरूपजनता अध्ययन, प्रसवकालीन अध्ययन, उत्प्रेरकता और केंद्रजनन शीलता को अन्य देशों में अनेक वर्षों के लिए अनुमोदित और विपणित नई औषधियों की वशा में उपांतरित या शिथिल किया जा सकेगा, यदि उसका समाधान हो जाता है कि इन नियमों के अन्य उपबन्धों के अधीन रहते हुए, औषधि की सुरक्षा के संबंध में पर्याप्त प्रकाशित साक्ष्य हैं।

122घ. औषधि नियम डोज मिश्रण के आयात या विनिर्माण की अनुज्ञा के लिए आवेदन : नियम 21 में वर्णित अनुज्ञापन प्राधिकारी द्वारा श्रृष्टिक औषधि के रूप में पूर्वतः अनुमोदित औषधियों के नियत डोज मिश्रण के आयात या विनिर्माण की अनुज्ञा के लिए आवेदन के साथ अनुसूची म के परिशिष्ट-VI में दी गई सूचनाएं और आंकड़े होंगे।

122ड. नवीन औषधि की परिभाषा : इस भाग के प्रयोजन के लिए नई औषधि के निम्नलिखित अभिप्रेत है और इसमें निम्नलिखित सम्मिलित होंगे :

(क) मनुष्य या पशु में बीमारियों के निवारण, निदान या उपचार के लिए उपयोग में लाए गए प्रपुंज या निर्मित डोजेज के रूप में रासायनिक, जैविक या जैवप्रौद्योगिक मूल के नए पदार्थ; जिसका स्थानीय लाक्षणिक परीक्षण के दौरान के सिवाय देश में किसी महत्वपूर्ण विस्तार तक उपयोग नहीं किया गया है; और जिसको स्थानीय लाक्षणिक परीक्षण के सिवाय देश में प्रस्तावित दावों के लिए प्रभावी और सुरक्षित रूप में मान्यता प्रदान नहीं की गई है।

(ख) ऐसी औषधि, जो कतिपय दावों के लिए नियम 21 में वर्णित अनुज्ञापन प्राधिकारी द्वारा अनुमोदित की गई है, जिसको अब उपांतरित या नए दावों के साथ अर्थात्; उपवर्गीकृत डोजेज, डोजेज फार्म में (जिसके अंतर्गत जारी किए हुए डोजेज फार्म भी हैं) और प्रयोग में लाने का रुठ भी है, विपणित करने का प्रस्ताव है।

(ग) दो या अधिक औषधियों का कोई नियत डोज संयोजन, जिसका कतिपय दावों के लिए अलग अलग रूप में पहले ही अनुमोदित

किया गया है, जिसका सब पहली बार किसी निम्न अनुपात में संयोजित किए जाने का प्रस्ताव है, या यदि किसी पद्धति में विपणित संयोजन में व्यवस्थाओं के अनुपात को कठिन दार्जा जैसे उपदर्शन, डोमेज, डोमेज फार्म (जिसके संघर्ष जारी किए हुए डोमेज फार्म भी है) और प्रयोग में लाने के लिए प्रयत्न करने का प्रस्ताव है। [परिशिष्ट II में अनुपातों के मद (ख) और (ग) देखें]

स्पष्टीकरण : इस नियम के प्रयोजन के लिए --

(i) सभी टीका प्रत्य (वेक्सीन) नई औषधि होंगी जब तक कि नियम 21 के अधीन उन्हें अनुमान प्राधिकारों द्वारा अग्रिम प्रमाणित न कर दिया हो ;

(ii) कोई नई औषधि, इसके प्रथम अनुमोदन से या इसके भारतीय फार्मास्यूटिकल में शामिल किए जाने की तारीख से चार वर्षों के अवधि के लिए इनमें से जो भी पूर्वतर हो, नई औषधि के रूप में मानी जाती रहेगी।

4. उक्त नियमों की अनुसूची में के पश्चात् निम्नलिखित अनुसूची अस्तः स्थापित की जाएगी, अर्थात् :-

अनुसूची-म

नई औषधि आयात और विनिर्माण के संबंध में लाक्षणिक परीक्षा, अपेक्षाएं और मार्गदर्शन

1. लाक्षणिक परीक्षा

1.1. परीक्षा की प्रकृति : नई औषधि को विपणन के लिए अनुमोदित करने से पूर्व देश में की जाने वाली लाक्षणिक परीक्षा अन्य देशों में औषधि को परिस्थिति पर निर्भर करती है। यदि औषधि पूर्वतः अनुमोदित/विनिर्मित है तो प्रायः परिशिष्ट 1 की मद 7 के अधीन यथापेक्षित प्रावस्था III की परीक्षा की आवश्यकता है। यदि औषधि अनुमोदित/विनिर्मित नहीं है तो सामान्यतः परीक्षा दूसरे देशों में परीक्षा की प्रावस्था से एक प्रावस्था पहले आरम्भ करने की अनुज्ञा दी जाती है।

अन्य देशों में खोज किए गए औषधि पदार्थ के लिए भारत का प्रावस्था-I परीक्षा आरम्भ करने की प्रायः तब तक अनुज्ञा नहीं दी जाती जब तक उक्त परिशिष्ट की मद 5 के अधीन यथापेक्षित प्रावस्था 1 डाटा अन्य देशों से उपलब्ध नहीं हो जाते हैं। फिर भी अन्य देशों में प्रावस्था I डाटा के अभाव में भी ऐसी परीक्षा अनुज्ञा की जा सकती है यदि औषधि भीतर की स्वास्थ्य समस्याओं के लिए विशेष रूप से सुसंगत है।

भारत में खोज किए गए औषधि पदार्थ के लिए परीक्षा प्रावस्था 1 से ही जैसा उक्त परिशिष्ट की मद 5 के अधीन अपेक्षित है प्रावस्था III तक जैसा कि उक्त परिशिष्ट की मद 7 के अधीन अपेक्षित है, भारत में ही करना अपेक्षित है। इन परीक्षाओं को आरम्भ करने की अनुज्ञा, पूर्वतः प्रावस्थाओं से प्राप्त होने वाले डाटा पर विचार करते हुए साधारणतः कई प्रक्रमों में की जाती है।

1.2. परीक्षा के लिए अनुज्ञा : नई औषधि की लाक्षणिक परीक्षा आरम्भ करने की अनुज्ञा नियमों के अधीन औषधि आयात करने या विनिर्माण करने के लिए परीक्षण अनुज्ञप्ति (टी ए एल) प्रत्य 12 में आवेदन करके प्राप्त की जा सकती है। किए जाने वाली लाक्षणिक परीक्षा को अनेक प्रावस्थाओं के लिए समुचित डाटा आवेदन के साथ परिशिष्ट 1 (मद 1-4) में किए गए रूप विधान के अनुसार लगा होता चाहिए।

इसके अतिरिक्त प्रस्तावित परीक्षा के लिए प्रोटोकॉल प्रयोग किए जाने वाले केस रिपोर्ट प्रत्य और अन्वेषकों तथा संस्थाओं के नाम भी अनुमोदन के लिए प्रस्तुत किए जाने चाहिए। चुने गए अन्वेषकों के नाम समुचित प्रमाणों और अनुभव होना चाहिए और जैसी प्रस्तावित परीक्षा प्रोटोकॉल के लिए सुसंगत हों वेगी अन्वेषणात्मक मुविधाएं होनी चाहिए।

नई औषधि का लाक्षणिक परीक्षा के लिए अनुज्ञा प्रत्य 11 में परीक्षण अनुज्ञप्ति के साथ जारी की जाती है।

यह वांछनीय है कि लाक्षणिक परीक्षाओं के लिए प्रोटोकॉलों का पुनर्विचार और अनुमोदन संस्था की नीति विषयक समिति द्वारा किया जाना चाहिए। चूंकि इस समय सभी संस्थाओं में ऐसी समितियां नहीं हैं अतः एक संस्था की नीति विषयक समिति द्वारा किसी प्रोटोकॉल का दिया गया अनुमोदन किसी दूसरी संस्था में जिसकी अपनी नीति विषयक समिति नहीं है, प्रोटोकॉल के प्रयोग के संबंध में ग्राह्य होगा। यदि परीक्षा केन्द्र/संस्थाओं में से किसी में भी नीति विषयक समिति नहीं है तो अन्वेषक द्वारा प्रोटोकॉल का ग्रहण किया जाना और औषधि निर्वहक (भारत) द्वारा या ऐसा करने के लिए उसके द्वारा प्राधिकृत अधिकारी द्वारा उसका अनुमोदन परीक्षा आरम्भ करने के लिए पर्याप्त होगा।

सभी नई औषधियों के लिए जिसकी शिशुओं द्वारा प्रयोग में लाए जाने का संभावना है, बाल रोग ग्राम्य समूह में लाक्षणिक परीक्षा के लिए अनुज्ञा साधारणतः अस्कों की प्रावस्था III का अध्ययन द्वारा करने के पश्चात् जैसा उक्त परिशिष्ट की मद 7 के अधीन अपेक्षित है दी जाती है। किन्तु यदि औषधि शिशुओं की बीमारियों में मुख्यतः मूल्यवान् है तो बाल रोग ग्राम्य समूह में परीक्षा पहले ही अनुज्ञा की जा सकती है।

1.3. प्रायोजक/अन्वेषक का उत्तरदायित्व : प्रायोजकों से अपेक्षा की जाती है कि वे नियम 21 के अधीन उपलब्ध के अनुसार अनुज्ञापन अधिकारियों को प्रत्येक लाक्षणिक परीक्षा जैसे चालू, पूरी का गर्ह, और समाप्त परीक्षा के संबंध में वाचिक प्राप्ति रिपोर्ट प्रस्तुत करें। यदि कोई परीक्षा समाप्त कर दी जाती है तो उसके लिए कारण दिए जाने चाहिए। परीक्षा के दौरान किसी असामान्य, अप्रत्याशित या गंभीर प्रति-कूल औषधि प्रतिक्रिया (ए डी आर) का पता चलने पर प्रायोजक द्वारा उसकी संसूचना नियम 21 के अधीन अनुज्ञापन अधिकारी और अन्य अन्वेषकों को तुरन्त दी जानी चाहिए।

सभी परीक्षाओं में प्रत्येक स्वयं सेवक रोगी से एक सूचित की गई लिखित सम्मति विहित प्रयोगों में (परिशिष्ट 5 देखिए) प्राप्त करना अपेक्षित है जो रोगी/स्वयं सेवक और अन्य अन्वेषकों द्वारा अवश्य हस्ताक्षरित होनी चाहिए।

2. रासायनिक और वैश्विक सूचना : इस शोधक (परिशिष्ट 1, मद 2 देखिए) के अधीन अधिकतर डाटा विपणन अनुज्ञा के लिए आवेदन के साथ अपेक्षित है। जब आवेदन केवल लाक्षणिक परीक्षा के लिए हो तो प्रायः परिशिष्ट 1 की मद 2.1 से 2.3 के अंतर्गत आने वाली सूचना पर्याप्त होगी।

3. जम्बू विषालुता :

3.1 तीव्र विषालुता : तीव्र विषालुता अध्ययन (परिशिष्ट 1, मद 4.2 देखिए) कम से कम दो स्पष्टीकरण प्रायः भूषकों और चूहों पर किए जाते हैं। इन्हें उन्हीं का उपयोग किया जाता है जो मानकों के लिए ग्राह्यित हैं। इसके अतिरिक्त औषधि का नियमित आत्मन मुनिर्माण करने के लिए कम से कम एक और मार्ग का प्रयोग किया जाना चाहिए। यह मार्ग औषधि की प्रवृत्ति पर निर्भर रहेगा। औषधि के आवेदन प्रयोग के पश्चात् 72 घंटे तक और सीमित प्रयोग के पश्चात्, दिन तक मरणा (मोर्टलिटी) का अवलोकन किया जाना चाहिए। अहां प्रावश्यक

हो, समुचित स्थूलदर्शीय और सूक्ष्मदर्शीय खोजों के साथ मृत्यु के लक्षण विच्छिन्न और प्रकार की रिपोर्ट की जानी चाहिए एल डी 50 एस की रिपोर्ट प्रवेक्षणतः 95 प्रतिशत विश्वस्तरीय सेवा दी जानी चाहिए यदि एल डी 50 हो जाय तो मृत्यु रिपोर्ट आसानी से इसके कारण दिए जाने चाहिए।

3.2 दीर्घकालीन विषालुता : दीर्घकालीन विषालुता (परिशिष्ट 1 मंत्र 4.3 देखिए) कम से कम दो मेमेलियन स्पीशीज में की जानी चाहिए जिनमें एक स्पीशीज अक्रान्त होनी चाहिए। अध्ययन की काला-बाध इस बात पर निर्भर होगी कि आबेदन विषणन की अनुमति के लिए है या लाक्षणिक परीक्षा के लिए और दूसरी वक्ता में यह परीक्षा की आवश्यकता पर निर्भर होगी (परिशिष्ट-III देखिए) यदि कोई स्पीशीज मानव तरह की औषधि का उपायचयन करने के लिए शांत है तो उसे अधिमानतः दो जानी चाहिए।

दीर्घ अप्रति विषालुता अध्ययनों में औषधि मानकों के लाक्षणिक उपयोग के लिए आशयित मार्ग द्वारा प्रति सप्ताह सात दिन की जानी चाहिए। इन अध्ययनों के लिए प्रेषित जन्तुओं को संख्या प्रतीति निम्नतम संख्या जिन पर डाटा (मांकड़ा) उपलब्ध होना चाहिए, परिशिष्ट-4 में दर्शाया गई है।

ऐसे जन्तुओं के समूह की जिन्हें केवल अनुयात दिया गया हो, हमेशा सम्मिलित किया जाता चाहिए और तीन अन्य समूहों की औषधि की श्रेणीका होना भी जानी चाहिए; जिसमें उच्चतम डोज दीर्घकालीन विषालुता उत्पन्न करेगा; जन्तुम डोज की दीर्घकालीन विषालुता धारित नहीं करनी चाहिए किन्तु उसे स्पीशीज की संवेदितता का ध्यान रखते हुए मानव के लिए प्राथमिक चिकित्सीय डोज या उसके अनवरत अंश 2.5 के तुल्य होना चाहिए। मध्यवर्ती डोज कुछ लक्षण धारित करेगा किन्तु दीर्घ विषालुता या मृत्यु धारित नहीं करेगा और इसे दोनों खोजों के बीच मध्यवर्ती रूप से रखा जाएगा।

दीर्घकालीन विषालुता अध्ययनों में मानीटर और अभिलिखित किए जाने वाले परिवर्तनों के अन्तर्गत आधरण संबन्धी, शारीर क्रिया संबन्धी, जीवरासायनिक और सूक्ष्मदर्शीय प्रेक्षण सम्मिलित होंगे।

3.3 जनन अध्ययन : जनन अध्ययन (परिशिष्ट 1 मंत्र 4.4) करना केवल तब आवश्यक होगा जब नई औषधि का अध्ययन और प्रयोग ऐसी आयु वाली महिलाओं पर किए जाने का प्रस्ताव हो जो संतान को जन्म दे सकें। साधारणतः दो स्पीशीज का प्रयोग किया जाना चाहिए जिनमें से एक यदि संभव हो, अक्रान्त होनी चाहिए।

(क) प्रजनन शक्ति अध्ययन : औषधि नर और मादा दोनों को दी जानी चाहिए और उसे संगम से काफी दिन से पहले आरम्भ किया जाना चाहिए। मादा में संगम के पश्चात् औषधि प्रयोग जारी रखना चाहिए तथा गर्भवती मादाओं को चिकित्सा संपूर्ण गर्भधारण काल तक चलनी चाहिए। उच्चतम डोज से जन्तुओं के सामान्य स्वास्थ्य या वृद्धि पर प्रभाव नहीं पड़ना चाहिए। आवश्यकता का मार्ग बंद होना चाहिए जो मानव पर चिकित्सीय प्रयोग के लिए होता है। नियंत्रण समूह और उपचारित समूह समान आकार के होने चाहिए और इतना बड़ा होना चाहिए कि कम से कम 20 गर्भधारित जन्तु प्रकृतिक नियंत्रण समूह को और कम से कम 8 गर्भधारित जन्तु प्रकृतिक नियंत्रण समूहों को दिए जाएं। प्रेक्षण के अन्तर्गत दोनों समूहों से प्राप्त शिशु समूहों की पूरी परीक्षा आती है, इसमें स्वतः गर्भपात भी, यदि कोई हो, सम्मिलित है।

(ख) अपरूपजनन अध्ययन : अंगोत्पत्ति की संपूर्ण कासावधिक औषधि तीन डोज स्तर का प्रयोग करते हुए की जानी चाहिए। दोनों में से एक को मूलजन मातृक विषालुता धारित करनी चाहिए और एक

डोज मानवों में लाक्षणिक उपयोग या उसके गुणों के लिए प्रस्तावित डोज होनी चाहिए। आवश्यकता का मार्ग बंद होना चाहिए जो मानवों के लिए लाक्षणिक उपयोग के लिए होता है। प्रयोग किए गए प्रत्येक डोज के लिए नियंत्रण और उपचारित समूहों में प्रकृतिकों की वक्ता में, कम से कम 20 गर्भ धारित मादा होनी चाहिए। प्रेक्षण में आरोपण स्थलों की संख्या पुनः शोधन, यदि कोई हो, और गर्भों की संख्या उनके लिए, लिंग वजन और कुरवनाएं यदि कोई हों, सम्मिलित हैं।

(ग) प्रसवकालीन अध्ययन : गर्भावस्था के अंतिम साढ़े तीन मास के दौरान और उसके पश्चात् स्तन्य स्रवण से आरम्भ तक औषधि दी जानी चाहिए। नियंत्रण समूह और प्रत्येक उपचारित समूह में कम से कम 12 गर्भवती मादा होनी चाहिए और ऐसा डोज जो कम गर्भहानि करें, सम्पूर्ण स्तन्यस्रवण से अपस्तक तक जारी रहना चाहिए। जन्तुओं को काटा जाना चाहिए तथा प्रेक्षण के अन्तर्गत स्थूलदर्शीय शवपरीक्षण और जहाँ आवश्यक हो, अतक विकृति विज्ञान आने चाहिए।

3.4 स्थातिक विषालुता : ये अध्ययन (परिशिष्ट 1, मंत्र 4.6 देखिए) तब अपेक्षित हैं जब नई औषधि का प्रयोग मानवों में सामाजिक रूप से किए जाने का प्रस्ताव हो। उपयुक्त स्पीशीज में जैसे किनी पिंग या शशक में स्थातिक प्रभाव अवधारित करने के लिए समुचित स्थल पर औषधि दी जानी चाहिए। यदि औषधि का प्रेषण औषधि दी जाने के स्थान से किया जाता है तब समुचित क्रमबद्ध विषालुता अध्ययन अपेक्षित होगा।

3.5 उत्परिवर्तन उत्प्रेरकता और कैन्सरजनन-शीलता : ये अध्ययन (परिशिष्ट 1, मंत्र 4.6 देखिए) किए जाने तब अपेक्षित हैं जब औषधि या प्रसका उत्पादन किसी ज्ञात कैन्सरजनन से संबंधित है या जब औषधि की प्रकृति और क्रिया ऐसी हो कि उसमें उत्परिवर्तन उत्प्रेरित/कैंसर जननशील क्षमता होने की संभावना हो। कैन्सरजननशीलता अध्ययनों के लिए कम से कम दो स्पीशीज का प्रयोग किया जाना चाहिए। इन स्पीशीज में स्वतः प्रसूत घर्ष के होने की उच्च आपसक नहीं होनी चाहिए तथा अधिमानतः इन्हें उनी रीति से जैसे नामस करता है औषधि को, व्यापक करने के लिए शांत होना चाहिए। कम से कम तीन डोज स्तर का प्रयोग किया जाना चाहिए; जिसमें उच्चतम डोज उपचारक होगा किन्तु प्रेक्षणीय विषालुता धारित करेगा मूलतम डोज आशयित मानव चिकित्सीय डोज या इसके अनवरत अंश 2.5 के तुल्य होनी चाहिए जिससे मध्यवर्ती डोज को अन्य दोनों डोजों के बीच मध्यवर्ती रूप से रखा जा सकेगा। इसमें एक नियंत्रण समूह सदैव सम्मिलित रहना चाहिए। औषधि प्रति सप्ताह 7 दिन तक जीवन अवधि के अंश से तुलनीय जीवन अवधि के अंश पर जिसके ऊपर औषधि का चिकित्सीय रूप में उपयोग किया जाना संभाव्य है, दी जानी चाहिए। प्रेक्षण में शवपरीक्षा में प्रेषित स्थूलदर्शीय परिवर्तन और स्वीकृत अतक विकृति विज्ञान सम्मिलित हैं।

4. जन्तु भेषजगुण विज्ञान : जिनविष्ट भेषजगुण विज्ञानी क्रियाएं (परिशिष्ट 1 मंत्र 3.2 देखिए) ऐसी क्रियाएं हैं जिनमें मानवों के लिए चिकित्सीय शक्ति हो। इतका वर्णन प्रयोग किए गए जन्तु मादलों और स्पीशीज के अनुसार होना चाहिए। जब कभी संभव हो डोज प्रतिक्रिया संबंध और एल डी 50 दिया जाना चाहिए। प्रतिक्रिया के डीन को स्पष्ट करने के लिए विशेष अध्ययनों का विवरण भी दिया जाना चाहिए।

सामान्य भेषजगुण विज्ञानी क्रिया (परिशिष्ट 1, मंत्र 3.5 देखिए) अन्य ग्रंथों और पद्धतियों विशेष रूप से हृव्यवाहिका, धवसन और सामान्य नाड़ी प्रणाली पर प्रभाव डालती है।

भेषजबलगति की डाटा प्लाजमा संकेतन पर औषधि के प्रभाव का पता लगाने में सहायता करते हैं और यह जहाँ तक उपलब्ध हो दिए जाने चाहिए।

5. मानव/साक्षणिक भेषजगुण विज्ञान (प्रक्रम-1)

परीक्षा की वस्तुपरक प्रावस्था-I (परिशिष्ट 1, मध 5 देखिए), मानवों पर अधिकतम सहायक डोज भेषज विज्ञानी गतिक प्रभाव प्रतिकूल प्रतिक्रियाएँ, यदि कोई हों, साथ ही उनकी प्रकृति और तीव्रता तथा जहाँ तक संभव हो औषधि का भेषजबलगति की प्राचरण अवधारित करने के लिए है। ये अध्ययन साक्षणिक शरीर क्रियात्मक और जीव रासायनिक प्रेशनों का प्रयोग करते हुए स्वस्थ व्यक्त नर जन्तुओं पर किए जाते हैं। प्रत्येक डोज का कम से कम दो जन्तुओं/व्यक्तियों के लिए प्रयोग किया जाना चाहिए।

प्रावस्था 1 परीक्षाएं प्रायः ऐसे अन्वेषकों द्वारा पूरी की जाती हैं जो प्राक्षणिक भेषजगुण विज्ञान में प्रशिक्षित हों और जिनके पास जन्तुओं/व्यक्तियों का गहन प्रेक्षक और मॉनिटर करने के लिए आवश्यक सुविधाएँ हों। ये एक या दो केन्द्रों पर की जा सकती हैं।

6. अन्वेषी परीक्षाएं (प्रावस्था II) : परीक्षा प्रावस्था II में (परिशिष्ट 1 मध 6 देखिए) रोगियों की सीमित संख्या का अध्ययन संभावित चिकित्सा प्रयोग तथा प्रभावी डोज रेंज का अवधारण करने के लिए और अतिरिक्त सुरक्षा और भेषज बलगतिकी का इससे मूल्यांकन करने के लिए साध्यामीपुर्वक किया जाता है। साधारणतया प्रत्येक डोज स्तर पर 10-12 रोगियों का अध्ययन किया जाना चाहिए। ये अध्ययन प्रायः 3-4 केन्द्रों तक सीमित होते हैं और ऐसे चिकित्सकों द्वारा पूरे किए जाते हैं जिन्हें संबंधित चिकित्सीय क्षेत्र में विशेषज्ञता प्राप्त हो और जिनके पास प्रभावकारिता और सुरक्षा के लिए आवश्यक अन्वेषण पूरा करने के लिए पर्याप्त सुविधाएँ हों।

7. संयुष्ट परीक्षाएं (प्रावस्था III) : इन परीक्षाओं का प्रयोजन (परिशिष्ट 1, मध 7 देखिए) रोगियों की बड़ी संख्या में औषधि की प्रभावकारिता और सुरक्षा के बारे में साधारणतः मानक औषधि की तुलना में पर्याप्त साक्ष्य और/या समुचित कूट भेषज प्राप्त करना है। ये परीक्षाएँ संबंधित चिकित्सीय क्षेत्रों में ऐसे चिकित्सकों द्वारा की जाएंगी जिनके पास प्रोफोकाल की समुचित सुविधाएँ हों, यदि औषधि या अनुमोदन/विपणन अन्य देशों में किया जा चुका है तो प्रावस्था III डाटा साधारणतः 3-4 केन्द्रों पर बटे हुए कम से कम 100 रोगियों के संबंध में प्राप्त किए जाने चाहिए जो भारतीय रोगियों में प्राथमिक रूप से औषधि की प्रभावकारिता और सुरक्षा के अनुरूप होने जब उनका उपयोग वांछित उत्पाद निफारिश किए गए मोनोग्राफ के अनुसार किया गया हो।

यदि औषधि भारत में खोज की गई नई औषधि पदार्थ है और किसी अन्य देश में उसका विपणन नहीं किया गया है तो प्रावस्था-III डाटा 10-15 केन्द्रों पर बटे हुए कम से कम 500 रोगियों के संबंध में प्राप्त किए जाने चाहिए। इसके अतिरिक्त औषधि के लाक्षणिक प्रयोग के दौरान प्रेषित प्रतिकूल औषधि प्रक्रियाओं संबंधी डाटा 1000-2000 रोगियों से संग्रहीत किए जाने चाहिए। ऐसा डाटा ऐसे चिकित्सकों के माध्यम से संग्रहीत किया जा सकेगा जो निफारिश की गई रूप से औषधि को देखने की ओर चिकित्सा प्राप्त रोगियों में औषधि की प्रभावकारिता और प्रतिकूल प्रतिक्रियाओं के संबंध में रिपोर्ट प्रस्तुत करने के लिए लिखित सहमति दें। ऐसी मॉनिटरिंग और औषधि की पूर्ति करने के लिए चिकित्सकों का चयन करने के लिए नियम 21 के अधीन अनुज्ञापन अधिकारी के अनुमोदन की आवश्यकता होगी।

8. विशेष अध्ययन : (क) इनके अंतर्गत ठोस मुख्य डोजेज फार्म पर अध्ययन, जैसे जीव उपलब्धता और प्रवण अध्ययन भी हैं। इनका देश में

विनिर्दिष्ट सूत्रीकरण पर प्रस्तुत किया जाना अपेक्षित है (परिशिष्ट 1, मध 8.1 और 8.2 देखिए)

(ख) इसमें ऐसे अध्ययन सम्मिलित हैं जो औषधि के प्रतिरिक्त, पहलुओं जैसे अधिक आयु वाले रोगियों या बुजुर्गों के रोगियों पर, प्रयोग उसका द्वितीयक या आगस्तिक प्रभाव, अन्योन्य क्रियाएँ आदि का अन्वेषण करता है (परिशिष्ट 1, मध 8.1 और 8.2 देखिए)

9. रिपोर्ट प्रस्तुत किया जाना (परिशिष्ट-II)

पूरी किए गए लाक्षणिक परीक्षणों की अन्वेषक द्वारा सम्यक् रूप से हस्ताक्षरित रिपोर्ट आवेदक द्वारा नियत समयावधि के भीतर प्रस्तुत की जाएगी। आवेदक को ऐसा तब भी करना चाहिए चाहे वह देश में औषधि के विनियम के लिए बहुत अधिक रुचि न रखता हो, जब तक कि ऐसा न करने के लिए उसके पास पर्याप्त कारण न हों।

10. अन्य देशों में विनियमकारी प्रास्थिति : यह वर्णन करना महत्वपूर्ण है कि क्या किसी अन्य देश में औषधि के प्रयोग पर कोई निर्बंध लगाए गए हैं जैसे डोज सीमाएँ, कुछ आयु समूहों का अपवर्जन, औषधि की प्रतिकूल प्रतिक्रियाओं के बारे में चेतावनियाँ आदि (परिशिष्ट 1 मध 9.2 देखिए)।

उसी प्रकार यदि किसी देश में औषधि को विशेष रूप से विनियमकारी निदेश द्वारा वापस ले लिया जाता है तो इसकी सूचना कारणों के साथ उसकी सुसंगति, यदि कोई हों, वगैरह हुए भारत को दी जानी चाहिए। (परिशिष्ट 1, मध 9.1 (ब) देखिए)।

11. विपणन सूचना : चिकित्सक उत्पाद मोनोग्राफ में इस बात का पूर्ण आवश्यक विवरण होना चाहिए कि औषधि का प्रयोग किस प्रकार किया जाएगा ताकि उसका समुचित प्रयोग कर सके। इसमें वर्णन, क्रिया, लक्षण, डोज पूर्वावधारिता, औषधि अंतः प्रक्रियाएँ, चेतावनी और प्रतिकूल प्रतिक्रियाएँ सम्मिलित होने चाहिए।

रेबल और कार्टन पाठ के ट्राइप्ट उक्त नियमों के नियम 96 और 97 के उपबंधों का पालन करना चाहिए।

परिशिष्ट 1

नई औषधि के विपणन की अनुज्ञा के लिए आवेदन के साथ प्रस्तुत किए जाने का अपेक्षित डाटा।

1. परिचय औषधि और उसके चिकित्सीय वर्ग का संक्षिप्त वर्णन।
2. रासायनिक और भेषजिक भुक्तता।
- 2.1 रासायनिक नाम, कोट नाम या संख्या, यदि कोई हो; असाध्यिक या जालीय नाम यदि कोई हों; असूचना, भौतिक रासायनिक गुण भ्रम;
- 2.2 डोज फार्म और उनकी संरचना।
- 2.3 गतिविधि और निष्पन्न प्रत्यय और डोज फार्म के विनिर्देश।
- 2.4 सक्रिय तत्वों की पहचान के लिए परीक्षण और उसके ग्रामापन की पद्धति।
- 2.5 सक्रिय तत्वों के निर्माण की पद्धति की रूपरेखा।
- 2.6 स्थायित्व डाटा।
3. जन्तु भेषजगुण विज्ञान
- 3.1 सारांश
- 3.2 विनिर्दिष्ट भेषजगुण विज्ञान की क्रियाएँ।
- 3.3 साधारण भेषजगुण वैशारिक क्रियाएँ।
- 3.4 भेषज बल गतिकी; अन्वेषण, विचारण, स्यापक्य, श्लार्जन।

4. जन्तु विष विज्ञान (परिमिष्ट 4 और 6 देखिए)

4.1 सारांश

4.2 तीव्र आविषासुता

4.3 दीर्घकालिक विषासुता

4.4 जनन अध्ययन

4.5 स्थानिक विषासुता

4.6 उत्प्रेरित, उत्प्रेरकता और कैसरजनन शीलता ।

5. मानव/चिकित्सीय भेषजगुण विज्ञान (प्रक्रम-1) ।

5.1 सारांश

5.2 विनिर्दिष्ट भेषजगुण वैज्ञानिक प्रभाव ।

5.3 साधारण भेषजगुण वैज्ञानिक प्रभाव ।

5.4 भेषजबलगतिकी, भ्रवशोषण, चित्रण अयापचय उत्सर्जन

6. अण्वेशी लाक्षणिक परीक्षाएं (प्रावस्था II) ।

6.1 सारांश

6.2 अन्वेषक क्रम से रिपोर्ट

7. संपुष्टिकारी लाक्षणिक परीक्षाएं (प्रावस्था III) ।

7.1 सारांश

7.2 अन्वेषक क्रम से रिपोर्ट

8. विशेष अध्ययन ।

8.1 सारांश

8.2 जीव उपलब्धता और विलयन अध्ययन

8.3 अन्वेषक क्रम से रिपोर्ट

9. अन्य देशों में विनियमनकारी प्रास्थिति ।

9.1 ऐसे देश जहाँ—

(क) विपणन किया जाता है ।

(ख) अनुमोदित है ।

(ग) परीक्षाधीन है, प्रावस्था सहित ।

(घ) वापस ले लिया, यदि कोई हो, कारण सहित ।

9.2 ऐसे देशों में जहाँ विपणन/अनुमोदित हो, प्रयोग पर, यदि कोई हो, निर्बंधन ।

9.3 मूल देश से खुली विक्रय प्रमाणपत्र ।

10. विपणन सूचनाएं

10.1 प्रस्तावित उत्पाद मॉनोग्राफ ।

10.2 लेबलों और कार्टूनों के ड्राफ्ट ।

10.3 शुद्ध औषधि पदार्थ का नमूना—परीक्षण प्रोटोकाल सहित ।

टिप्पण—1. सभी औषधियों के लिए सभी मद लागू नहीं हैं; स्पष्टीकरण के लिए अनुसूची "म" का मार्गदर्शन पाठ देखिए ।

2. लाक्षणिक परीक्षा के लिए आवेदन के साथ प्रस्तुत किए जाने के लिए अपेक्षित डाटा के लिए अनुसूची "म" भाग I का मार्गदर्शन पाठ देखिए तथा परिमिष्ट II और III भी देखिए ।

परिमिष्ट-II

लाक्षणिक परीक्षा रिपोर्ट प्रस्तुत करने का रूप विधान

—परीक्षा का शीर्षक ।

—अण्वेषक और संस्था का नाम ।

—परीक्षा के उद्देश्य;

—अध्ययन की परिकल्पना : खुली, एकल संघ या द्वितीयक संघ, अनुसंधानीय या तुलनीय समानान्तर समूह या जीवन विनियम ।

—रोगियों की संख्या, वयन और अपवर्जन की कसौटी तथा लिखित या सूचित सहमति अभिप्राय की गई ।

—किया गया उपचार; औषधि और डोज फार्म, होज विधान, उपचार के लिए रोगियों के बंटवारे की पद्धति, अनुपालन के सत्यापन की, यदि कोई हो, पद्धति ।

—प्रभावकारिता और सुरक्षा के लिए उपचार के पहले, उपचार के दौरान और अन्त में किए गए प्रेक्षण, प्रयोग की गई पद्धति सहित ।

—परिणाम, अपवर्जन और छूट गया, यदि कोई हो, उसके कारण सहित, रोगियों का वर्णन, समूहों की आरंभिक तुलनीयता के साथ, जहां समुचित हो, प्रभावकारिता और सुरक्षा के संबंध में लाक्षणिक और प्रयोग-शाला प्रेक्षण; प्रतिकूल औषधि प्रतिक्रियाएं ।

—परिणामों पर विचार विमर्श; उद्देश्य से सुसंगत, अन्य रिपोर्टें, डाटा । यदि कोई हो, के साथ परस्पर संबंध, आगे अध्ययन के लिए मार्गदर्शन, यदि आवश्यक हो ।

—सारांश और निष्कर्ष

परिमिष्ट III

नई औषधि की लाक्षणिक परीक्षा और विपणन के लिए जन्तु विषासुता

अपेक्षाएं

अवधारण का मार्ग	मानक अवधारण की अवधि	प्रावस्था	दीर्घ	विषासुता अपेक्षाएं
1	2	3	4	
	एक दिन में एक डोज या अनेक डोज	I—III एम पी	2 एस पी :	2 सप्ताह
शौथिक या भित्तिर या अन्तः स्थ	दो सप्ताह तक	I : II	2 एस पी :	4 सप्ताह तक
		III मास तक	2 सीसीपी :	3 मास तक

3 सप्ताह तक		I-II III	2 स्पीशीज 2 स्पीशीज :	4 सप्ताह तक 3 मास तक
		एम पी	2 स्पीशीज :	6 मास तक
3 मास से अधिक		I : II	2 स्पीशीज :	3 मास
		VI एम पी	2 स्पीशीज :	6 मास
अभिव्यक्त (सामान्य संवेदनाहारी)		I : III एम पी	4 स्पीशीज :	5 दिन तक (3 घण्टे/दैनिक)
एन्टोमोल	बुहराया गया या फिरकारी प्रयोग	I : III	1-2 स्पीशीज :	3 घण्टे/उच्छन्न
		III	1-2 स्पीशीज :	6 सप्ताह तक (2 उच्छन्न/दैनिक)
		एम पी	1-2 स्पीशीज :	24 सप्ताह (2 उच्छन्न दिन)
बर्मेत	लघु अवधि या दीर्घ अवधारण	I : II	1 स्पीशीज दो सप्ताह प्रेक्षण	एकल उच्छन्न 24
त्वचीय	दीर्घकालिक प्रयोग	III एम पी	1 स्पीशीज, की संख्या और अवधि, जो प्रयोग की अवधि की समानता होती है।	अवधारण
		I : II	कोम परीक्षण, उज्ज	श्रेणीकृत
चाक्षुष या कर्ण या नासा	एकल या बहु विधि अवधारण	III	1 स्पीशीज :	3 सप्ताह
		एम पी	दैनिक अवधारण जैसे कि लाक्षणिक प्रयोग में हो।	
		एम पी	1 स्पीशीज :	अवधारणों
			की संख्या और अवधि जो प्रयोग की अवधि का समानता होती है।	
योगि या मलाशय	एकल या बहु विधि अवधारण	I : II II एम पी	1 स्पीशीज अवधारणों की संख्या और अवधि जो प्रयोग की अवधि की समानता होती है।	

संशोधक

एम पी—स्पीशीज उच्छन्न के—डी—सप्ताह, दिन ए च—घंटा,

एम अ—मास, एम पी—विषयगत अनुशा, इ एकरी उच्छन्न

I, II, III—लाक्षणिक परीक्षाओं की प्रावधान (परिशिष्ट-III मब 5—8 देखिए)

टिप्पण 1. अन्य देशों से प्राप्त अन्तु विषाणुना डाटा स्वीकार्य है और भारत में उनके दुहराए जाने की/अनुकूलि करने की आवश्यकता नहीं है।

2. नियत ऊज संयोजनों के लिए अपेक्षाएं परिशिष्ट II में दी गई हैं।

परिशिष्ट IV

दीर्घकालिक विमोचन अध्ययन के लिए जन्तुओं की संख्या

2—6 सप्ताह

समूह	कृन्तक प्राणी (पूरे)		अकृन्तक प्राणी (कुत्ते)	
	नर	मादा	नर	मादा
नियंत्रण	6—10	6—10	2—3	2—3
तप्त डोज	6—10	6—10	2—3	2—3
मध्य वर्ती डोज	6—10	6—10	2—3	2—3
उच्च डोज	6—10	6—10	2—3	2—3

7—26 सप्ताह

	कृन्तक प्राणी (पूरे)		अकृन्तक प्राणी (कुत्ते)	
	नर	मादा	नर	मादा
15—30	15—30	15—30	4—6	4—6
15—30	15—30	15—30	4—6	4—6
15—30	15—30	15—30	4—6	4—6
15—30	15—30	15—30	4—6	4—6

परिशिष्ट V

प्रावस्था I लाक्षणिक परीक्षा में भाग लेने के लिए रोगी का

सहमति प्रारूप

इस लाक्षणिक परीक्षा में—से प्रस्त स्वयं सेवकों/रोगियों में नहीं—एजेंट के अध्ययन अंतर्गस्त है जो औषधि स्वयं सेवकों और रोगियों को दी जाएगी वह जन्तु विमोचन परीक्षाओं और अन्य प्रयोगात्मक डाटा में सुरक्षित पाई गई है। स्वयं सेवकों/रोगियों से अपेक्षा की जाएगी कि यदि आवश्यक हुआ कि सभी कठिन परीक्षाओं जैसे एक्सरे, ई. सी. जी., आदि अन्तराल से कराएँ। स्वयं सेवकों/रोगियों से मल और मूत्रा संग्रहीत करने को कहा जाएगा और अनेक प्रवृत्तियों पर औषधि के प्रभावों या संकेतकों का परीक्षण करने के लिए रक्त या किसी अन्य शारीरिक द्रव के निकालने की आवश्यकता हो सकती है। स्वयंसेवक/रोगी किसी प्रश्न पर परीक्षा से निकल जाने के लिए स्वतंत्र होंगे।

प्राधिकृत करना

उपर्युक्त परियोजना सारांश को मैंने पढ़ लिया है/मुझे उसके संबंध में बता दिया गया है और मैं स्वेच्छा से परियोजना में भाग लेने की सहमत हूँ। मैं समझता हूँ कि इस अध्ययन में भाग लेने से मुझे फायदा हो या सकता है और नहीं भी। इसका साधारण प्रयोजन, तात्त्विक फायदे, संभावित जोखिम और अनुविधाएं मुझे समाधानप्रद रूप से स्पष्ट कर दिए गए हैं। इस उपचार के लिए मैं अपनी सहमति देता हूँ।

स्वयंसेवक/रोगी का नाम

स्वयंसेवक/रोगी का हस्ताक्षर या अंगूठा छाप

मुख्य घन्वेपक के हस्ताक्षर

तारीख

लाक्षणिक परीक्षा प्रावस्था II और प्रावस्था III R/O में भाग लेने के लिए रोगी का सहमति प्रारूप

मैं—अपनी दृष्टि की स्वतंत्र शक्ति का प्रयोग करते हुए अपनी सहमति देता हूँ कि मैं—उपचार के लिए नहीं औषधि, अर्थात्—की लाक्षणिक परीक्षा में मुझे सम्मिलित किया जाएगा। मैं समझता हूँ कि इस औषधि से मेरे इस रोग का उपचार हो सकेगा जिससे मैं पीड़ित हूँ। मुझे समाधानप्रद रूप से उपचारक चिकित्सक द्वारा लाक्षणिक परीक्षा के प्रयोजनों और औषधि उपचार की प्रकृति और अनुपरीक्षण कार्रवाई के बारे में उनके अंतर्गत मेरे शारीरिक कृत्यों की भागिदर करने और उसका संरक्षण करने के लिए, प्रयोगशाळा अन्वेषण भी सम्मिलित है, जानकारी दे दी गई है।

मैं अपने इस अधिकारी के बारे में अवगत हूँ कि परीक्षा के दौरान बिना कोई कारण बताए परीक्षा से बाहर निकल सकता हूँ।

उपचारक चिकित्सक के हस्ताक्षर

तारीख

रोगी के हस्ताक्षर

तारीख

परिच्छेद VI

नियत डोज संयोजन (एफ डी सी) चार समूहों में आते हैं और इनकी डाटा संबंधी अपेक्षाएं तदनुसार भिन्न-भिन्न हैं।

(क) एक डी सी के पहले समूह में ऐसे डोज हैं जिनमें से सक्रिय अवयवों में एक या अधिक एक नहीं औषधि है। ऐसे एक डी सी को लाक्षणिक परीक्षाओं और विपणन अनुज्ञा दोनों के लिए उसी प्रकार माना जाता है जैसे किसी नहीं औषधि को मानते हैं।

[नियम 122अ, मद (क) देखिए]

(ख) एक डी सी के दूसरे समूह में वे डोज हैं जिनमें व्यष्टिक रूप से पूर्वतः अनुमोदित/विपणित सक्रिय अवयव पहली बार किसी विशिष्ट दावे के लिए संयोजित किए गए हैं और जहां अवयवों की महत्वपूर्ण भेषजिक गतिक अंतर्प्रक्रियाएं सम्बन्धित हैं या भेषजिकमूलक प्रकृति की हैं। [नियम 122अ, मद (ग) देखिए]

ऐसे एक डी सी की लाक्षणिक परीक्षाएं करने की अनुज्ञा के लिए व्यष्टिक अवयवों के संग्रह में उपलब्ध भेषजगुण वैज्ञानिक, विष वैज्ञानिक और लाक्षणिक डाटा, उन्हें प्रस्तावित अनुपात में संयोजित करने के युक्तिसंगत आधार के साथ प्रस्तुत किया जाना चाहिए। इनके अतिरिक्त मीत्र विशालता डाटा (एल डी 50) और भेषजगुण विज्ञानी डाटा व्यष्टिक अवयवों और प्रस्तावित अनुपात पर उनके संयोजनों में प्रस्तुत किया जाना चाहिए। यदि एक डी सी की लाक्षणिक परीक्षाएं अन्य देशों में हुई हैं तो ऐसी परीक्षाओं की रिपोर्टें प्रस्तुत की जानी चाहिए। यदि एक डी सी का विवेण में विपणन किया जाता है तो अन्य देशों में उनकी विनियमनकारी प्राप्ति का वर्णन किया जाना चाहिए। [परिच्छेद II मद 9 देखिए]

विपणन अनुज्ञा के लिए भारत में नियम डोज संयोजन (एफ डी सी) की लाक्षणिक परीक्षाओं की रिपोर्टें प्रस्तुत की जानी चाहिए दावों पर आधारित की गई परीक्षाओं की प्रकृति और धारकों पहले से उपलब्ध है।

(ग) एक डी सी के तीसरे समूह में ऐसे (एफ डी सी) आते हैं जो पूर्वतः विपणित किन्तु उनमें सक्रिय अवयवों के अनुपात में परिवर्तन करने या नया विकिसमाय्य दावा करने का प्रस्ताव है।

ऐसे एक डी सी के लिए लाक्षणिक परीक्षाओं के लिए अनुज्ञा अधिप्राप्त करने के लिए समुचित युक्तिसंगत आधार प्रस्तुत किया जाना चाहिए और विपणन अनुज्ञा प्राप्त करने के लिए परीक्षाओं की रिपोर्टें प्रस्तुत की जानी चाहिए। किए जाने वाले परीक्षाओं की प्रकृति दावों पर आधारित होगी और आंकड़े पहले से उपलब्ध हैं।

(घ) एक डी सी के चौथे समूह में वे (एफ डी सी) हैं जिनके व्यष्टिक सक्रिय अवयवों का विनिष्ट उपदणन में वर्षों व्यापक रूप से प्रयोग किया जाता रहा हो; उनका महत्वपूर्ण प्रयोग अधिकतर आवश्यक होता है और सुविधा तथा स्थायी स्वीकार्य डोज फार्म से भिन्न किसी अन्य दावों की प्रस्ताव नहीं किया जाता है। और जहां अवयवों की महत्वपूर्ण भेषजिक गतिक या भेषजिकमूलक प्रकृति की अंतः प्रियाएं सम्बन्धित नहीं हैं।

उन एक डी सी के लिए साधारणतः कोई प्रतिक्रिया जन्तु या मानव डाटा अपेक्षित नहीं होता है और यदि नियम डोज संयोजन का स्वीकार्य युक्तिसंगत आधार है तो विपणन अनुज्ञा दी जा सकती है।

[सं. एक्स. 11011/1/87/डी एम एम एण्ड पी एक ए]

जे. वामुदेवन, मयुक्त सचिव

टिप्पण 1-5-1979 तक यथा संशोधित औषधि और प्रसाधन सामग्री नियम, 1945 स्वास्थ्य और परिवार कल्याण विभाग (स्वास्थ्य विभाग) के उस प्रकाशन में अन्तर्बिष्ट है जिसमें औषधि और प्रसाधन सामग्री अधिनियम, और नियम (पी डी जी एच एम 61) अन्तर्बिष्ट हैं। तत्पश्चात् भारत के राजपत्र भाग 2, खंड 3(1) में प्रकाशित निम्नलिखित अधिसूचनाओं द्वारा उक्त नियमों का संशोधन किया गया है, अर्थात् :—

1. सा. का. नि. 1241 तारीख 6-10-79
2. सा. का. नि. 1242, तारीख 6-10-79
3. सा. का. नि. 1243, तारीख 6-10-79
4. सा. का. नि. 1281, तारीख 12-10-79
5. सा. का. नि. 130, तारीख 19-4-80
6. सा. का. नि. 779, तारीख 26-7-80
7. सा. का. नि. 540(अ) तारीख 22-9-80
8. सा. का. नि. 680 (घ) तारीख 5-12-80
9. सा. का. नि. 681(अ) तारीख 5-12-80
10. सा. का. नि. 682(घ) तारीख 5-12-80
11. सा. का. नि. 27(अ) तारीख 17-1-81
12. सा. का. नि. 478(अ) तारीख 6-3-81
13. सा. का. नि. 62(अ) तारीख 15-2-82
14. सा. का. नि. 62(अ) तारीख 22-6-82

15. सा. का. नि. 510(प्र) तारीख 26-7-82
 16. सा. का. नि. 14(प्र) तारीख 7-1-83
 17. सा. का. नि. 318 (प्र) तारीख 1-5-84
 18. सा. का. नि. 331(प्र) तारीख 8-5-84
 19. सा. का. नि. 460(प्र) तारीख 20-6-84
 20. सा. का. नि. 487(प्र) तारीख 2-7-84
 21. सा. का. नि. 89(प्र) तारीख 16-2-85
 22. सा. का. नि. 788 तारीख 10-10-85
 23. सा. का. नि. 17(प्र) तारीख 7-1-86
 24. सा. का. नि. 1049(प्र) तारीख 29-8-86
 25. सा. का. नि. 1960(प्र) तारीख 30-9-86
 26. सा. का. नि. 1115(प्र) तारीख 30-9-95
 27. सा. का. नि. 71(प्र) तारीख 30-1-87
 28. सा. का. नि. 570(प्र) तारीख 12-6-87
 29. सा. का. नि. 626(प्र) तारीख 2-7-87
 30. सा. का. नि. 792(प्र) तारीख 17-9-87
 31. सा. का. नि. 371(प्र) तारीख 24-3-88
 32. सा. का. नि. 676(प्र) तारीख 2-6-88
 33. सा. का. नि. 677(प्र) तारीख 2-6-88
 34. सा. का. नि. 676(प्र) तारीख 2-6-88
 35. सा. का. नि. 681(प्र) तारीख 6-6-88
 36. सा. का. नि. 735(प्र) तारीख 24-6-88
 37. सा. का. नि. 813(प्र) तारीख 27-7-88
 38. सा. का. नि. 854(प्र) तारीख 12-8-88
- (गुडिपत्र)

MINISTRY OF HEALTH AND FAMILY WELFARE

(Department of Health)

New Delhi, the 21st September, 1988

NOTIFICATION

G.S.R. 944 (E).—Whereas a draft of certain rules further to amend the Drugs and Cosmetics Rules, 1945, was published, as required by sections 12 and 33 of the Drugs and Cosmetics Act, 1940 (23 of 1940), under the notification of the Government of India in the Ministry of Health and Family Welfare, No. GSR 602 (E), dated the 26th June, 1987, in the Gazette of India, Extraordinary, Part II, Section 3, Sub-section (i), dated the 26th June, 1987, inviting objections and suggestions from all persons likely to be effected thereby before the expiry of a period of thirty days from the date on which the copies of the Official Gazette containing the said notification were made available to the public;

And whereas the said Gazette was made available to the public on the 12th August, 1987;

And whereas the objections and suggestions received from the public on the said draft rules have been considered by the Central Government;

Now, therefore, in exercise of the powers conferred by sections 12 and 33 of the Drugs and Cosmetics Act, 1940 (23 of 1940), the Central Government, after consultation with the Drugs Technical Advisory Board, hereby makes the following rules further to amend the Drugs and Cosmetics Rules, 1945, namely:—

1. (1) These rules may be called the Drugs and Cosmetics (Eight Amendment) Rules, 1988.

(2) They shall come into force on the date of their publication in the Official Gazette.

2. In the Drugs and Cosmetics Rules, 1945 (hereinafter referred to as the said rules), rules 30A, 69B and 75B shall be omitted.

3. After Part X of the said rules, the following new Part XA shall be inserted, namely :—

“Part-XA-Import or manufacture of new drug for clinical trials or marketing.

122A. Application for permission to Import New Drug.

- (1) No new drug shall be imported except under and in accordance with the permission in writing of the licensing authority defined in clause (b) of rule 21.
- (2) The importer of a new drug when applying for permission under sub-rule (1), shall submit data as given in Appendix I to Schedule Y including the results of local clinical trials carried out in accordance with the guidelines specified in that Schedule and submit the report of such clinical trials in the format given in Appendix II to the said Schedule.

Provided that the requirement of submitting the results of local clinical trials may not be necessary if the drug is of such a nature that the licensing authority may, in public interest decide to grant such permission on the basis of data available from other countries.

Provided further that the submission of requirements relating to Animal Toxicology, Reproduction studies, Teratogenic studies, perinatal studies, Mutagenicity and Carcinogenicity may be modified or relaxed in case of new drugs approved and marketed for several years in other countries if he is satisfied that there is adequate published evidence regarding the safety of the drug, subject to the other provisions of these rules.

122B Application for approval to manufacture New Drug other than the Drugs classifiable under Schedules C and C(1) :

- (1) No new drug other than the drug classifiable under Schedules C and C(1) shall be manufactured unless it is approved by the licensing authority defined in rule 21 ;
- (2) The manufacturer of a new drug under sub-rule (1) when applying for approval to the licensing authority mentioned in the said sub-rule, shall submit data as given in Appendix I to Schedule Y including the results of clinical trials carried out in the country in accordance with the guidelines specified in Schedule Y and submit the report of such clinical trials in the format given in Appendix II to the said Schedule;
- (3) When applying for approval to manufacture of a new drug under sub-rule (1) or its preparations, to the State Licensing Authority, an applicant shall produce along with his application, evidence that the drug for the manufacture of which application is made has already been approved

ed by the licensing authority mentioned in rule 21 :

Provided that the requirement of submitting the result of local clinical trials may not be necessary if the drug is of such a nature that the licensing authority may, in public interest decided to grant such permission on the basis of data available from other countries :

Provided further that the submission of requirements relating to Animal Toxicology, Reproduction studies, Teratogenic studies, Perinatal studies, Mutagenicity and Carcinogenicity may be modified or relaxed in case of new drugs approved and marketed for several years in other countries if he is satisfied that there is adequate published evidence regarding the safety of the drug, subject to the other provisions of these rules.

122C. Application for approval to manufacture new drug classifiable under Schedules C and C(1)

- (1) No new drug classifiable under Schedule C and C(L) shall be manufactured unless it is previously approved by the licensing authority mentioned in rule 21 ;
- (2) A manufacturer of a new drug under sub-rule (1) when applying for approval to the licensing authority mentioned in sub-rule (1) shall submit data as given in Appendix I to Schedule Y including the results of clinical trials carried out in country as per format given in Appendix II to Schedule Y ;
- (3) While applying for approval to manufacture a new drug under sub-rule (1) or its preparations to the State Licensing Authority an applicant shall produce along with his application evidence that the drug for the manufacture of which application is made, has already been approved by the licensing authority mentioned in rule 21 :

Provided that the requirement of submitting the results of local clinical trials may not be necessary if the drug is of such a nature that the licensing authority may, in public interest decide to grant such permission on the basis of data available from other countries :

Provided further that the submission of requirements relating to Animal Toxicology, Reproduction studies, Teratogenic studies, Perinatal studies, Mutagenicity and Carcinogenicity may be modified or relaxed in case of new drug approved and marketed for several years in other countries if he is satisfied that there is adequate published evidence regarding

the safety of the drug, subject to the other provisions of these rules :

122D. Application for permission to import or manufacture fixed dose combination of drug :

Application for permission to import or manufacture fixed dose combinations of drugs already approved as individual drugs, by the licensing authority mentioned in rule 21, shall accompany information and data as given in Appendix VI of Schedule Y.

122E. Definition of new drug :

For the purpose of this part, new drug shall mean and include :—

- (a) A new substance of chemical, biological or biotechnological origin; in bulk or prepared dosage form; used for prevention, diagnosis, or treatment of disease in man or animal; which, except during local clinical trials, has not been used in the country to any significant extent; and which, except during local clinical trials, has not been recognized in the country as effective and safe for the proposed claims.
- (b) A drug already approved by the licensing authority mentioned in rule 21 for certain claims, which is now proposed to be marketed with modified or new claims, namely, indications, dosage, dosage form (including sustained release dosage form) and route of administration.
- (c) A fixed dose combination of two or more drugs, individually approved earlier for certain claims, which are now proposed to be combined for the first time in a fixed ratio, or if the ratio of ingredients in an already marketed combination is proposed to be changed, with certain claims, viz. indications, dosage, dosage form (including sustained release dosage form) and route of administration. (See item (b) and (c) of Appendix IV to Schedule Y).

Explanation :—For the purpose of this rule —

- (i) all vaccines shall be new drugs unless certified otherwise by the licensing authority under rule 21;
- (ii) a new drug shall continue to be considered as new drug for a period of four years from the date of its first approval or its inclusion in the Indian Pharmacopoeia whichever is earlier.

4. After Schedule X of the said rules, the following Schedule shall be inserted, namely :—

“SCHEDULE—Y

REQUIREMENT AND GUIDELINES ON CLINICAL TRIALS FOR IMPORT AND MANUFACTURE OF NEW DRUG

1. Clinical Trials

1.1 Nature of trials :—The clinical trials required to be carried out in the country before a new drug

is approved for marketing depend on the status of the drug in other countries. If the drug is already approved/marketed, phase III trials as required under item 7 of Appendix I usually are required. If the drug is not approved/marketed, trials are generally allowed to be initiated at one phase earlier to the phase of trials in other countries.

For new drug substances discovered in other countries phase I trials are not usually allowed to be initiated in India unless phase I data as required under item 5 of the said Appendix from other countries are available. However, such trials may be permitted even in the absence of phase I data from other countries if the drug is of special relevance to the health problem of India.

For new drug substances discovered in India, clinical trials are required to be carried out in India right from phase I as required under item 5 of the said Appendix through phase III as required under item 7 of the said Appendix, permission to carry out these trials is generally given in stages, considering the data emerging from earlier phase.

1.2 Permission for trials :—Permission to initiate clinical trials with a new drug may be obtained by applying in Form 12 for a test licence (TL) to import or manufacture the drug under the Rules. Data appropriate for the various phases of clinical trials to be carried out should accompany the application as per format given in Appendix I (item 1-4). In addition, the protocol for proposed trials, case report forms to be used, and the names of investigators and institutions should also be submitted for approval. The investigators selected should possess appropriate qualifications and experience and should have such investigational facilities as are germane to the proposed trials protocol.

Permission to carry out clinical trials with a new drug is issued along with a test licence in Form 11.

It is desirable that protocols for clinical trials be reviewed and approved by the institution's ethical committee. Since such committees at present do not exist in all institutions the approval granted to a protocol by the ethical committee of one institution will be applicable to the use of that protocol in other institution which do not have an ethical committee. In case none of the trial centres/institutions has an ethical committee the acceptance of the protocol by the investigator and its approval by the Drugs Controller (India) or any officer as authorised by him to do so will be adequate to initiate the trials.

For new drugs having potential for use in children, permission for clinical trials in the paediatric age group is normally given after phase III trials as required under item 7 of the said Appendix in adults are completed. However, if the drug is of value primarily in a disease of children, early trials in the paediatric age group may be allowed.

1.3 Responsibilities of Sponsor/Investigator :- Sponsors are required to submit to the licensing authority as given under rule 21 an annual status report on each clinical trials, namely, ongoing, completed, or terminated. In case a trial is terminated, reason for this should be stated. Any unusual, unexpected, or serious adverse drug reaction (ADR) detected during a trial should be promptly communicated by the sponsor to the licensing authority under rule 21 and the other investigators.

In all trials an informed, written consent required to be obtained from each volunteer/patient in the prescribed Forms (See Appendix V) which must be signed by the patient/volunteer and the chief investigator.

2. Chemical and pharmaceutical information.

Most of the data under this heading (see Appendix I, item 2) are required with the application for marketing permission. When the application is for clinical trials only, information covered in item 2.1 to 2.3 of Appendix I will usually suffice.

3. Animal Toxicology.

3.1 Acute Toxicology :- Acute toxicity studies (See Appendix I item 4.2) should be carried out in at least two species usually mice and rats using the same route as intended for humans. In addition, at least one more route should be used to ensure systemic absorption of the drug; this route may depend on the nature of the drug. Mortality should be looked for upto 72 hours after parenteral administration and upto 7 days after oral administration. Symptoms, signs and mode of death should be reported, with appropriate macroscopic and microscopic findings where necessary. LD 50s should be reported preferably with 95 percent confidence limits, if LD 50s cannot be determined, reasons for this should be stated.

3.2 Long term toxicity :- Long term toxicity (see Appendix I, item 1.3) should be carried out in at least two mammalian species, of which one should be a non-rodent. The duration of study will depend on whether the application is for marketing permission or for clinical trial, and in the latter case, on the phase of trials (see Appendix III). If a species is known to metabolize the drug in the same way as humans, it should be preferred.

In long term toxicity studies the drug should be administered 7 days a week by the route intended for clinical use in humans. The number of animals required for these studies, i.e. the minimum number on which data should be available, is shown in Appendix IV.

A control group of animals given the vehicle alone should always be included, and three other groups should be given graded doses of the drug; the highest dose should produce observable toxicity, the lowest dose should not cause observable toxicity, but should be comparable to the intended therapeutic dose in humans or a multiple of it.

e.g. 2.5 to make allowance for the sensitivity of the species; the intermediate dose should cause some symptoms, but not gross toxicity or death, and may be placed logarithmically between the other two doses.

The variables to be monitored and recorded in long-term toxicity studies should include behavioural, physiological, biochemical, and microscopic observations.

3.3 Reproduction studies :- Reproduction studies (see Appendix I, item 4.4) need to be carried out only if the new drug is proposed to be studied or used in women of child bearing age. Two species should generally be used, one of them being a non rodent if possible.

- (a) Fertility studies :- The drug should be administered to both males and females, beginning a sufficient number of days before mating. In females the medication should be continued after mating and the pregnant one should be treated throughout pregnancy. The highest dose used should not affect general health or growth of the animals. The route of administration should be the same as for therapeutic use in humans. The control and the treated group should be of similar size and large enough to give at least 20 pregnant animals in the control group of rodents and at least 8 pregnant animals in the control group of non-rodents. Observations should include total examination of the litters from both the groups, including spontaneous abortions, if any.
- (b) Teratogenicity studies :- The drugs should be administered throughout the period of organogenesis, using three dose levels. One of the doses should cause minimum maternal toxicity and one should be the proposed dose for clinical use in humans or a multiple of it. The route of administration should be the same as for human therapeutic use. The control and the treated groups should consist of at least 20 pregnant females in case of non-rodents, on each dose used. Observations should include the number of implantation sites; resorptions if any; and the number of foetuses with their sexes, weights and malformations, if any.
- (c) Perinatal studies :- The drug should be administered throughout the last third of pregnancy and then through lactation to weaning. The control of each treated group should have at least 12 pregnant females and the dose which causes low foetal loss should be continued throughout lactation weaning. Animals should be sacrificed and observations should include macroscopic, autopsy and where necessary, histopathology.

10. MARKETING INFORMATION

10.1 Proposed product monograph.

10.2 Drafts of labels and cartons.

10.3 Sample of pure drug substance, with testing protocol.

Note :— (1) All items may not be applicable to all drugs, for explanation, see text of Schedule Y.

(2) For requirements of data to be submitted with application for clinical trials see text of Schedule Y, Section I and also Appendices II and III.

APPENDIX II

Format for submission of Clinical Trial Reports

- Title of the trial.
- Name of investigator and institution.
- Objectives of the trial.
- Design of study : Open, single-blind or double blind; non-comparative or comparative; parallel group or crossover.
- Number of patients with criteria for selection and exclusion; whether written, informed consent, was obtained.
- Treatments given—drugs and dosage forms; dosage regimens; method of allocation of patients to the treatments; method of verifying compliance, if any.
- Observations made before, during and at the end of treatment, for efficacy and safety, with methods used.
- Results : exclusions and dropouts, if any, with reasons; description of patients with initial comparability of groups where appropriate; clinical and laboratory observations on efficacy and safety; adverse drug reactions.
- Discussion of results : relevance to objectives, correlation with other reports/data, if any; guidance for further study, if necessary.
- Summary and conclusion.

APPENDIX III

Animal toxicity requirements for clinical trials and marketing of a New Drug

Route of administration	Duration of Human administration	Phase	Long term toxicity requirements
1	2	3	4
	Single dose or several doses in one day	I-III MP	2 sp; 2 wk
Oral or Parenteral or Transdermal	Upto 2 wk	I, II	2 sp; Upto 4 wk
		III MP	2 sp; Upto 3 mo
		I, II	2 sp; 4 wk
	Upto 3 wk	III	2 sp; 3 mo
		MP	2 sp; Upto 6 mo
	Over 3 mo	I, II	2 sp; 3 mo
		III : MP	2 sp; 6 mo
Inhalation (general anaesthetics)		I : III MP	4 sp; 5 d (3h/d)
Aerosole	Repeated or Chronic use	I : II	1-2 sp; 3h/exp.
		III	1-2 sp; Upto 6 wk (2 exp/d)
		MP	1-2 sp; 24 wk (2 exp/d)

Dermal	Short term or Long term application	I : II	1 sp; single 24th exp; than 2 wk observation
		III : MP	1 sp; number and duration of applications commensurate with duration of use.
		I : II	Irrigation test; graded doses
Ocular or Otic or Nasal	Single or Multiple applications	I : II	1 sp; 3 wk; daily applications as in clinical use.
		MP	1 sp; number and or duration of application commensurate with duration of use.
Vaginal or Rectal	Single or multiple application	I : II III : MP	1 sp; number and duration of applications commensurate with duration of use.

Abbreviations : sp—species; wk—week; d—day; h—hour; mo—month; MP—Marketing Permission, exp—exposure.
I, II, III—Phases of clinical trial (see Appendix III, item No. 5-8).

- Note :— (1) Animal toxicity data available from other countries are acceptable and do not need to be repeated/duplicated in India.
(2) Requirements for fixed dose combinations are given in Appendix VI.

APPENDIX—IV

Number of animals for long term Toxicity Studies

Group	2—6 Weeks				7—26 Weeks			
	Rodents (rats)		Non-Rodents (dogs)		Rodents (Rats)		Non-rodents (dogs)	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Control	6—10	6—10	2—3	2—3	15—30	15—30	4—6	4—6
Low dose	6—10	6—10	2—3	2—3	15—30	15—30	4—6	4—6
Intermediate dose	6—10	6—10	2—3	2—3	15—30	15—30	4—6	4—6
High dose	6—10	6—10	2—3	2—3	15—30	15—30	4—6	4—6

APPENDIX V

Authorisation

Patient consent form for participation in a Phase I Clinical Trial

This clinical trial involves the study of a new agent..... in volunteers patients suffering from

The drug which will be administered to volunteers/patients has been found to be safe in animal toxicity tests and other experimental data. The volunteers/patients will be required to undergo, if necessary, all routine examinations including taking of X-ray, ECG, EEG etc. at intervals. The volunteers/patients may be asked to collect stool and urine, and there may be need to draw blood or any other body fluid on several occasions to test the effects of concentrations of the drug. The volunteers/patients are free to withdraw from the trial at any stage.

2385 GI/88- 3

I have read/been briefed on the above project summary and I voluntarily agree to participate in the project. I understand that participation in this study may or may not benefit me. Its general purpose, potential benefits, possible hazards, and inconveniences have been explained to my satisfaction. I hereby give my consent for this treatment.

Name of the volunteer/patient

Signature or thumb/impression
of the volunteer/patient

Signature of Chief Investigator

Date :

Patient consent form for participation in Phase II and Phase III Clinical Trial :—

I..... exercising my free power of choice, hereby give my consent to be included as a subject in the clinical trial of a new drug, namely for the treatment of I understand that I may be treated with this drug for the diseases. I am suffering from I have been informed to my satisfaction, by the attending physician the purpose of the clinical trial and the nature of drug treatment and follow up including the laboratory investigation to monitor and safeguard my body functions.

I am also aware of my right to opt out of the trial at any time during the course of the trial without having to give the reasons for doing so

Signature of the attending physician

Date :

Signature of patient

Date :

APPENDIX VI

Fixed dose Combinations (FDC) fall into four groups and their data requirements accordingly.

- (a) The first group of FDC includes those in which one or more of the active ingredients is a new drug. Such FDC are treated in the same way as any other new drug, both for clinical trials and for marketing permission (see rule 122E, item (a)).
 - (b) The second group of FDC includes those in which active ingredients already approved/marketed individually are combined for the first time, for a particular claim and where the ingredients are likely to have significant interaction of a pharmacodynamic or pharmacokinetic nature (see rule 122E, item (c)). For permission to carry out clinical trials with such FDC, a summary of available pharmacological, toxicological and clinical data on the individual ingredients should be submitted, along with the rationale for combining them in the proposed ratio. In addition, acute toxicity data (LD 50) and pharmacological data should be submitted on the individual ingredients as well as their combination in the proposed ratio. If clinical trials have been carried out with the FDC in other countries, reports of such trials should be submitted. If the FDC is marketed abroad, the regulatory status in other countries should be stated. (See Appendix I, item 9).
- For marketing permission, the reports of clinical trials carried out with the FDC in India should be submitted. The nature

of trials depending on the claims to be made and the data already available.

- (c) The third group of FDC includes those which are already marketed, but in which it is proposed either to change the ratio of active ingredients or to make a new therapeutic claim.

For such FDC, the appropriate rationale should be submitted to obtain a permission for clinical trials, and the reports of trials should be submitted to obtain a marketing permission. The nature of trials will depend on the claims to be made and the data already available.

- (d) The fourth group of FDC includes those whose individual active ingredients have been widely used in particular indication for years, their concomitant use is often necessary and no claim is proposed to be made other than convenience, and a stable acceptable dosage form and the ingredients are unlikely to have significant interaction of a pharmacodynamic or pharmacokinetic nature.

No additional animal or human data are generally required for these FDC, and marketing permission may be granted if the FDC has an acceptable rationale."

[No. X-11011/1/87-DMS&PFA]

J. VASUDEVAN, Jt. Secy.

Note :—The Drugs and Cosmetics Rules, 1945 as amended upto 1-5-79 is contained in the publication of the Ministry of Health and Family Welfare (Department of Health) containing the Drugs and Cosmetics Act and the Rules (PDGHS-61). Subsequently the said rules have been amended by the following notification published in Part II, Section 3(i) of the Gazette of India, namely :—

1. GSR 1241 dated 6-10-1979.
2. GSR 1242 dated 6-10-1979.
3. GSR 1243 dated 6-10-1979.
4. GSR 1281 dated 12-10-1979.
5. GSR 430 dated 19-4-1980.
6. GSR 779 dated 26-7-1980.
7. GSR 540 (E) dated 22-9-1980.
8. GSR 680 (E) dated 5-12-1980.
9. GSR 681 (E) dated 5-12-1980.
10. GSR 682 (E) dated 5-12-1980.
11. GSR 27 (E) dated 17-1-1981.
12. GSR 478 (E) dated 6-8-1981.
13. GSR 62 (E) dated 15-2-1982.
14. GSR 462 (E) dated 22-6-1982.

- | | |
|-----------------------------------|---|
| 15. GSR 510 (E) dated 22-7-1982. | 27. GSR 71 (E) dated 30-1-1987. |
| 16. GSR 13 (E) dated 7-1-1983. | 28. GSR 570 (E) dated 12-6-1987. |
| 17. GSR 318 (E) dated 1-5-1984. | 29. GSR 626 (E) dated 2-7-1987. |
| 18. GSR 331 (E) dated 8-5-1984. | 30. GSR 792 (E) dated 17-9-1987. |
| 19. GSR 460 (E) dated 2-6-1984. | 31. GSR 371 (E) dated 24-3-1988. |
| 20. GSR 487 (E) dated 2-7-1984. | 32. GSR 675 (E) dated 2-6-88. |
| 21. GSR 89 (E) dated 16-2-1985. | 33. GSR 677 (E) dated 2-6-88. |
| 22. GSR 788 (E) dated 10-10-1985. | 34. GSR 676(E) dated 2-6-88. |
| 23. GSR 17 (E) dated 7-1-1986. | 35. GSR 681 (E) dated 6-6-88. |
| 24. GSR 1049(E) dated 29-8-1986. | 36. GSR 735 (E) dated 24-6-88. |
| 25. GSR 1060 (E) dated 5-9-1986. | 37. GSR 813 (E) dated 27-7-88. |
| 26. GSR 1115 (E) dated 30-9-1986. | 38. GSR 854 (E) dated 12-8-88 (Corrigendum) |

फार्म "ख"

पत्तन में कुली से संबंधित कार्य करने के लिए लाइसेंस

1. लाइसेंस धारक का नाम :
2. पता :
3. जिस अवधि के लिए लाइसेंस मंजूर किया गया है :
4. कोई अन्य व्यौरा जिसका वर्णन करना अपेक्षित है :
- 5.
- 6.
- 7.

(मुहर)

लाइसेंस प्रदान करने वाले प्राधिकारी

पदनाम

स्थान

शर्तें

1. यह लाइसेंस प्रमुख पत्तन न्यास अधिनियम, 1963 तथा कलकत्ता पत्तन न्यास ("कुली संबंधी कार्य का लाइसेंस") विनियम, 1987 के प्रावधानों की शर्तों के अधीन मंजूर किया गया है।

2.

3.

(यहाँ वह शर्तें लिखें जिनके अधीन लाइसेंस मंजूर किया गया है। उदाहरणार्थ विनियमों के विनियम 5 में सूचीकृत कर्तव्य तथा उत्तरदायित्व)

न्यासियों के आदेशानुसार

पी. एन. सेन, सचिव

[फा. सं. पी. आर. 21011/3/87-पी. जी.]

योगेन्द्र नारायण, संयुक्त सचिव

फार्म "क"

कलकत्ता पत्तन न्यास

सेवा में,

अध्यक्ष

कलकत्ता पत्तन न्यास

कुली से संबंधित लाइसेंस मंजूर करने/नवीकरण करने के लिए आवेदन-पत्र

1. आवेदनकर्ता का नाम :
2. क्या व्यक्ति, फर्म या कंपनी है :
(साझेदारी/कंपनी का नियम प्रस्तुत करें)
3. पूर्ण पता :
4. जिस वर्ष/जिन वर्षों के लिए लाइसेंस अपेक्षित हैं :
5. उस स्टीमशिप कंपनी/चार्टर आफ शिप/माल के मालिक का/के नाम, जिनके साथ उनके जलयानों/माल के कुली से संबंधित कार्य के लिए सविदा जारी है या करने का प्रस्ताव है :
(सविदा की अवधि के संबंध में प्रमाण संलग्न किया जाए। प्रत्येक पक्ष के लिए आसन्न टन भार सूचित किया जाए) :
6. इस क्षेत्र में पहले का अनुभव
(पिछले 3 वर्षों में किए गए माल तथा टनभार से संबंधित कुली के कार्य का व्यौरा प्रस्तुत करें) :
7. कामगार प्रतिपूर्ति अधिनियम, आदि के अंतर्गत वेतनों, प्रतिपूर्ति कारण दायित्वों को पूरा करने के लिए वित्तीय योग्यता की राशि (बैंक से वित्तीय योग्यता का प्रमाण-पत्र तथा आयकर निपटान प्रमाण-पत्र प्रस्तुत करें)
8. क्या सविदा किए गए जलयान/माल के कुली संबंधी कार्य को करने के लिए आवेदक ने पर्याप्त उप-स्करों का अधिग्रहण कर लिया है/ करने को सहमत है ?
(आवश्यक प्रमाण-पत्र के साथ उपस्करों की सूची प्रस्तुत करें)
9. क्या आवेदक के नियोजन में अनुभव सहित पर्याप्त कर्मचारी हैं, जिन्हें नियमों तथा विनियमों की जानकारी है या उक्त प्रकार के कर्मचारियों का नियोजन करने के लिए वह सहमत है।
(कर्मचारियों को उनके अनुभव सहित एक सूची प्रस्तुत करें) :
10. क्या आवेदक ने पत्तन न्यास के साथ हुए सभी लेनदेनों, यदि कोई हों, का निपटान कर दिया है ?
11. क्या लाइसेंस फीस तथा धरोहर राशि जमा कर दी गई है ?
(अदायगी के लिए रसीद संलग्न करें। लाइसेंस फीस तथा जमा वापस कर दी जाएगी, यदि लाइसेंस जारी/नवीकृत नहीं किया जाता है) :

मैं पुष्टि करता हूँ कि दिए गए व्यौरे मेरी सर्वोत्तम जानकारी के अनुसार सत्य हैं।

मैं लाइसेंस की मंजूरी के लिए किए गए अनुरोध पर विचार करने के लिए निरोक्षण के लिए अन्य कोई भी अपेक्षित सूचना प्रस्तुत करने/रिकार्ड प्रस्तुत करने के लिए स्वीकृति देता हूँ।

मैं कलकत्ता पत्तन न्यास (कुली से संबंधित लाइसेंस) विनियम, 1985 का पालन करने के लिए सहमत हूँ तथा यदि मुझे लाइसेंस जारी किया जाता है/नवीकृत किया जाता है तो मैं कलकत्ता पत्तन न्यास द्वारा समय-समय पर दिए गए निर्देशों का पालन करने के लिए सहमत हूँ।

स्थान :—

आवेदक के हस्ताक्षर

दिनांक —

ब्याज नहीं होगा और लाइसेंस समाप्त होने पर, बोर्ड के बावें, यदि कोई हों, का समायोजन करने के बाद वापस कर दी जाएगी।

(3) इन विनियमों के अन्तर्गत मंजूर किया गया या नवीकृत किया गया प्रत्येक लाइसेंस फार्म भी में होगा।

(4) कुली के लाइसेंस के नवीकरण के लिए आवेदन, लाइसेंस की समाप्ति से एक महीना पहले करना होगा। यदि नवीनीकरण का आवेदन एक महीने की निर्धारित अवधि के अन्दर न किया जाए तो ऐसे आवेदन 50 रुपए की अदायगी करने पर बोर्ड द्वारा स्वीकृत किए जा सकते हैं, बशर्ते कि नवीकरण का आवेदन विलम्ब शुल्क के साथ लाइसेंस की समाप्ति की वास्तविक तारीख से पूर्व व्यापार प्रबंधक द्वारा प्राप्त कर लिए जाएं।

(5) मूल लाइसेंस के गुम होने या विकृत हो जाने की स्थिति में 100 रुपए की अदायगी करने पर अध्यक्ष को आवेदन देकर, डुप्लीकेट लाइसेंस प्राप्त किया जा सकता है।

7. नाम, संगठन आदि में परिवर्तन सूचित किया जाना है:

1. जहां कुली कोई फार्म या कंपनी है, वह निदेशक प्रबंध निदेशक या हिस्सेदार जैसा भी मामला हो, में किसी भी परिवर्तन को, ऐसे परिवर्तन के समर्थन के दस्तावेज की प्रतिलिपि सहित अध्यक्ष को तत्काल सूचना देंगे।

2. कुली से संबंधित लाइसेंस की धारक कर्म या कंपनी के नाम, संक्षिप्त नाम या संगठन में होने वाला कोई भी परिवर्तन तत्काल अध्यक्ष को सूचित किया जाएगा। ऐसे परिवर्तन वाली फार्म या कंपनी को नए लाइसेंस की मंजूरी के लिए नया आवेदन करना होगा। परन्तु अध्यक्ष ऐसी फार्म या कंपनी को उक्त नए आवेदन पर निर्णय लिए जाने के समय तक कारोबार जारी रखने की स्वीकृति दे सकता है।

8. जांच पड़ताल करने तक लाइसेंस को रद्द करने के संबंध में अध्यक्ष की शक्ति :— कुली द्वारा कुली से संबंधित लाइसेंस की शर्तों के किसी भी उल्लंघन के संबंध में अध्यक्ष द्वारा बोर्ड को रिपोर्ट दी जाएगी और यदि पत्तन के हित में लाइसेंस को रद्द करना आवश्यक हो तो वह कुली को जारी किए गए लाइसेंस को अधिक से अधिक तीन महीने के समय के लिए जांच पड़ताल होने तक रद्द कर सकता है।

9. लाइसेंसों को रद्द करना :—(1) बोर्ड लाइसेंस की किसी भी शर्त के उल्लंघन पर या नीचे दर्शाए गए किसी भी कारण से कुली को जारी किए गए लाइसेंस को उस अवधि के लिए, जिसे वह उचित समझे रद्द कर सकता है या निरसित कर सकता है :—

(1) सुरक्षा उपायों का लगातार उल्लंघन करना;

(2) लगातार कम उत्पादन होना;

(3) कुली से संबंधित श्रमिकों पर अधीक्षण की लगातार कमी होना;

(4) पैकेंजों का लगातार अनुचित तथा अनुसंगति रख-रखाव करना;

(5) वास्तविक तथ्यों को अनुचित रूप से बताना या अनुचित विवरण देना;

(6) कुली के दिवालिया सिद्ध होने या अपाहिज हो जाने के कारण;

(7) पत्तन में किसी कार्य में रुकावट पैदा करना;

(8) कार्य को अन्य पक्षों को किराए पर देना;

(9) कोई दुर्व्यवहार जिससे बोर्ड के विचार में ऐसा रद्द करना या निरसित करना उचित हो।

(2) ऐसा कोई भी कुली संबंधित लाइसेंस रद्द या निरसित नहीं किया जाएगा, जब तक कि कुली को उसका लाइसेंस रद्द या निरसित करने, जैसा भी मामला हो, के संबंध में उचित कारण बताओ अवसर नहीं दिया जाए और इस प्रकार के रद्द या निरसित करने के संबंध में कारण दर्ज नहीं किए जाते हैं।

10. अपील :—1. इन विनियमों के अंतर्गत लाइसेंस रद्द करने/निरसित करने/मना करने के बारे में अध्यक्ष के किसी आदेश से व्यथित कोई व्यक्ति अपने विरुद्ध अपील किए गए आदेश को सूचित करने के 30 दिन के अंदर केन्द्रीय सरकार को लिखित रूप में अपील कर सकता है।

2. केन्द्रीय सरकार अपीलकर्ता को सुनवाई का अवसर देने के बाद, जैसा उचित समझे, अपील पर आदेश दे सकती है।

3 उप-विनियम (1) में निहित किसी बात के होते हुए भी 30 दिनों की अवधि के बाद कोई अपील दाखिल की जा सकती है, यदि अपीलकर्ता केन्द्रीय सरकार को इस बात से संतुष्ट कर लेता है कि उक्त अवधि में आवेदन न करने के लिए उसके पास पर्याप्त कारण है।

11. इन विनियमों में किसी बात के होते हुए भी स्टैडिफाइंग लाइसेंस को इन विनियमों के जारी होने की तारीख को लागू हो, इन विनियमों के तहत जारी समझा जाएगा और वह ऐसे लाइसेंस की अवधि समाप्त होने तक जारी रहेगा।

12. निरसन :—कलकत्ता पत्तन के उप नियम के नियम 4 ख द्वारा एतद्वारा निरस्त किया जाता है।

(ख) स्टेविडोर स्वयं व्यवस्था किए गए उपस्करों से कार्य करेगा ।

(ग) उसके द्वारा प्रयुक्त किसी खराब उपस्कर के परिणामस्वरूप हुई दुर्घटना या क्षति के लिए वह अकेले उत्तरदायी होगा ।

(घ) स्टेविडोर इस प्रकार कार्यों के संबंध में सभी स्वीकृत सुरक्षा प्रक्रियाओं का अनुपालन करेगा ।

(ङ) स्टेविडोर किसी भी रूप में और किसी भी वशा में इस कार्यों से उत्पन्न तीसरे पक्ष के सभी दावों के सम्बन्ध में बोर्ड को क्षति पूर्ति करेगा ।

(च) किसी स्टेविडोर या उसके द्वारा नियोजित किसी कर्मचारी या श्रमिक द्वारा कार्य किए जाने के दौरान हुई किसी घटना के परिणामस्वरूप कामगार मुआवजा अधिनियम, 1923 के प्रावधानों के अंतर्गत जब कभी बोर्ड को अपने किसी कर्मचारी या श्रमिक या उसके आश्रितों को मुआवजे की अदायगी करनी पड़े तो स्टेविडोर इस प्रकार से अदा की गई राशि को बोर्ड को प्रतिपूर्ति करेगा । ऐसे किसी प्रयोजन के लिए कामगार मुआवजा अधिनियम, 1923 के अन्तर्गत निर्धारित मुआवजे की राशि बोर्ड तथा कुली के बीच अनिवार्य तथा अन्तिम होगी ।

(छ) यदि किसी कार्य के दौरान पोर्ट ट्रस्ट बोर्ड के किसी उपस्कर संयंत्र तथा अन्य सम्पत्ति को क्षति पहुंचती है तो अध्यक्ष द्वारा उचित पूछताछ के बाद निर्णय की गई सीमा तक ऐसी हानि या क्षति के लिए स्टेविडोर बोर्ड को मुआवजा देगा ।

(ज) वह स्वयं तथा कलकत्ता पत्तन न्यास के बीच मुआवजे की अदायगी उसकी भात्ता या संबंधित प्रश्नों के विवाद या भिन्नता को पोर्ट ट्रस्ट बोर्ड द्वारा नामित किए अध्यक्ष को भेजने के लिए सहमति प्रदान करेगा ।

(झ) वह प्रत्येक जहाज जिसके संबंध में उसने स्टेविडोरिंग कार्य किया है में कम से कम एक अनुभवी फोरमैन लगाए जाने के लिए उत्तवारथी होगा ।

(ञ) वह पत्तन न्यास या पत्तन के किसी अधिकारी द्वारा समय-समय पर मांगी गई सूचना को तत्काल प्रस्तुत करेगा ।

(ट) वह यह सुनिश्चित करेगा कि पोर्ट ट्रस्ट बोर्ड की सभी वेयताओं की निश्चित तारीखों पर अदायगी कर दी जाए और ऐसा न करने पर उसके लाइसेंस का नवीकरण नहीं किया जाएगा और इन विनियमों के अंतर्गत लाइसेंस को रद्द किया जा सकता है ।

(ठ) सुरक्षा की अपेक्षाओं के अनुरूप अधिकतम उत्पादकता सुनिश्चित करने के लिए वह अपने द्वारा नियोजित किए गए श्रमिकों के संबंध में पर्याप्त अधीक्षण उपलब्ध कराएगा ।

(ड) वह माल की संबंधित किस्मों के लिए पूर्णतः जांचें गए सभी आवश्यक उपस्कर और औजार उपलब्ध कराएगा ।

(ड़) वह आवश्यक निरीक्षण या निरीक्षक गोदी सुरक्षा या व्यापार प्रबंधक द्वारा मांग किए जाने पर आवश्यक तापानुशीलन और जांच प्रमाण-पत्रों सहित उपस्कर औजार प्रस्तुत करेगा ।

(ण) वह श्रमिकों को माल की किस्म के लिए आवश्यक उचित सुरक्षात्मक उपकरण उपलब्ध कराएगा ।

(त) वह यह सुनिश्चित करेगा कि मध्याह्न के समय को छोड़कर श्रमिक संपूर्ण शिफ्ट अवधि के दौरान उपलब्ध हों तथा सामान्य निर्गत करें जब कभी निर्गत सामान्य से कम हो तो कार्य-निष्पादन को सुधारने के लिए प्रभावी कदम उठाएगा ।

(थ) वह जलयान के बोर्ड पर माल भरने, सिलाई करने तथा तोड़ने, माल का ढेर लगाने, माल का नौ-भरण करने आदि जैसे अनुषंगी कार्यों के लिए पर्याप्त व्यवस्थाएं करेगा ।

(द) वह अपने द्वारा नियोजित कामगारों को: केन्द्रीय सरकार और पत्तन तथा गीघी कामगार संघों के बीच समय-समय पर हुए वेतन समझौतों के अनुसार वेतन अदा करने को बाध्य होगा ।

(ध) वह अध्यक्ष की लिखित रूप से अग्रिम स्वीकृति के बिना लाइसेंस में या उसके अंतर्गत किसी हित या लाभ को किसी भी प्रकार से किसी अन्य व्यक्ति को न तो सौंपेगा, स्थानांतरित करेगा या किसी भी ढंग से उसको लागू करेगा ।

(न) वह सुरक्षा मुधारी हुई उत्पादकता तथा श्रमिक अनुशासन के हित में व्यापार प्रबंधक द्वारा समय-समय पर जारी किए गए अनुदेशों का पालन करेगा ।

6. लाइसेंस मंजूर करने/नवीनीकरण करने के लिए आवेदन:—

(1) कुली के लाइसेंस को मंजूर करने या नवीनीकरण करने के लिए फार्म "ए" में आवेदन करना होगा और यह अध्यक्ष को देना होगा ।

(2) लाइसेंस जारी करने या नवीकृत करने में पूर्व आवेदक को 1500 रुपये की लाइसेंस फीम अदा करनी होगी । प्रत्येक लाइसेंसधारी कुली को, लाइसेंस के अन्तर्गत स्वीकृत कार्य के उचित निष्पादन के लिए 5,000 रुपये की धरोहर राशि जमा करनी होगी । धरोहर राशि पर कोई